

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
14. August 2003 (14.08.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 03/066060 A2**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61K 31/517**,  
A61P 29/00, 11/00, 1/04, A61K 31/519, 39/395, 31/7088

Schossäcker 9, 88471 Laupheim (DE). **PÜSCHNER, Hubert** [DE/DE]; Theodor-Heuss-Strasse 24/1, 88400 Bilberach (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/00814

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO.KG**; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:  
28. Januar 2003 (28.01.2003)

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(30) Angaben zur Priorität:  
102 04 462.7 5. Februar 2002 (05.02.2002) DE

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO.KG** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

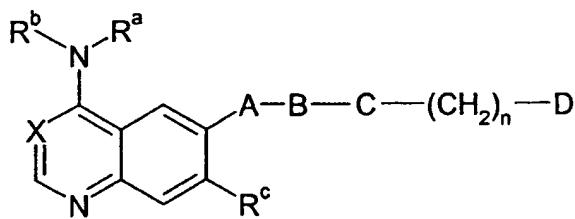
(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **JUNG, Birgit** [DE/DE];

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: USE OF TYROSINE KINASE INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF INFLAMMATORY PROCESSES

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON TYROSINKINASE-INHIBITOSEN ZUR BEHANDLUNG INFLAMMATORISCHER PROZESSE



(I)

(57) Abstract: The invention relates to the use of quinazolines of general formula (1) wherein A, B, C, D, X, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> and n have the designations defined in claim 1, or the compounds (1) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[(4-dimethylamino-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidine, (2) 4-[(R)-(1-phenylethyl)amino]-6-(4-hydroxyphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine, (3) 4-[(3-chloro-4-(3-fluoro-4-benzoyloxy)-phenyl)amino]-6-(5-[(2-methanesulfonylethyl)amino]methyl)-furan-2-yl)quinazoline, or the antibodies Cetuximab C225, Trastuzumab, ABX-EGF, Mab ICR-62 and EGFR-antisense, and the tautomers, stereoisomers and salts thereof, especially the physiologically compatible salts thereof comprising inorganic or organic acids or bases, for producing a medicament for the prevention or treatment of respiratory tract diseases or pulmonary diseases.

**WO 03/066060 A2**  
zyloxy)-phenyl]amino]-6-(5-[(2-methanesulfonylethyl)amino]methyl)-furan-2-yl)quinazoline, or the antibodies Cetuximab C225, Trastuzumab, ABX-EGF, Mab ICR-62 and EGFR-antisense, and the tautomers, stereoisomers and salts thereof, especially the physiologically compatible salts thereof comprising inorganic or organic acids or bases, for producing a medicament for the prevention or treatment of respiratory tract diseases or pulmonary diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf die Verwendung von Chinazolinen der allgemeinen Formel in der A, B, C, D, X, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> und n wie in Anspruch 1 definiert sind, oder der Verbindungen (1) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[(4-dimethylamino-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin, (2) 4-[(R)-(1-Phenylethyl)amino]-6-(4-hydroxyphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin, (3) 4-[(3-Chlor-4-(3-fluor-4-benzoyloxy)-phenyl)amino]-6-(5-[(2-methansulfonylethyl)amino]methyl)-furan-2-yl)chinazolin oder der Antikörper Cetuximab C225, Trastuzumab, ABX-EGF, Mab ICR-62 und EGFR-antisense, deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung oder Behandlung von Erkrankungen der Atemwege oder der Lunge.



PT, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**

- *ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts*

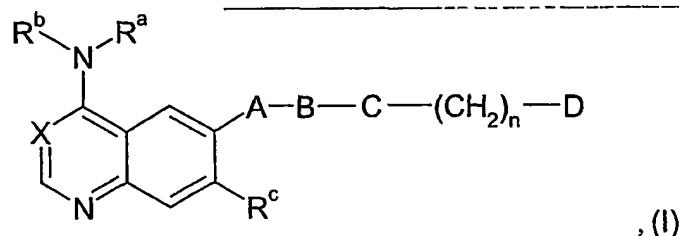
*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON TYROSINKINASE-INHIBTOREN ZUR BEHANDLUNG INFLAMMATORISCHER PROZESSE

Verwendung von Tyrosinkinase-Inhibitoren zur Behandlung  
inflammatorischer Prozesse

---

- 5 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von Chinazolinen der allgemeinen Formel



- 10 in der A, B, C, D, X, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> und n wie in Anspruch 1 definiert sind, oder

der Verbindungen

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-dimethylamino-cyclohexyl)amino]-  
15 pyrimido[5,4-d]pyrimidin,

(2) 4-[(R)-(1-Phenylethyl)amino]-6-(4-hydroxyphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,

(3) 4-{[3-Chlor-4-(3-fluor-4-benzyloxy)-phenyl]amino}-6-(5-{[(2-methansulfonyl)-  
20 ethyl]amino}methyl)-furan-2-yl)chinazolin oder

der Antikörper Cetuximab C225, Trastuzumab, ABX-EGF, Mab ICR-62 oder EGFR-antisense,

- 25 deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung und Behandlung von

Erkrankungen der Atemwege oder der Lunge, die mit einer vermehrten oder veränderten Schleimproduktion einhergehen, wie z.B. bei entzündlichen Erkrankungen der Atemwege wie akute Bronchitis, chronische Bronchitis, chronisch obstruktive Bronchitis (COPD), Asthma, Bronchiektasien, allergische oder nicht-allergische Rhinitis oder Sinusitis, zystische Fibrose,  $\alpha$ 1-Antitrypsin-Mangel, bei Husten, Lungenemphysem, Lungenfibrose oder hyperreaktiven Atemwegen.

5 Ferner sind die Verbindungen auch geeignet zur Behandlung entzündlicher Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes oder der Gallengänge oder Gallenblase, die mit einer gestörten Aktivität der Tyrosinkinasen einhergehen, wie sie z.B. bei akuten 10 oder chronisch entzündlichen Veränderungen zu finden sind, wie Cholezystitis, M. Crohn, Colitis ulcerosa, Geschwüren oder bei Polyposis im Magen-Darm-Trakt oder wie sie bei Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes, die mit einer vermehrten Sekretion einhergehen, vorkommen, wie M. Ménétrier, sezernierende Adenome oder 15 Proteinverlustsyndrome,

des Weiteren zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen der Gelenke, wie rheumatoide Arthritis, von entzündlichen Erkrankungen der Haut, der Augen, bei entzündlichen Pseudopolypen, bei Colitis cystica profunda oder bei Pneumatosis 20 cystoides intestinales.

Als bevorzugte Anwendungsgebiete seien entzündliche Erkrankungen der Atemwegsorgane oder des Darms genannt, wie chronische Bronchitis (COPD), 25 chronische Sinusitis, Asthma, M. Crohn, Colitis ulcerosa oder Polyposis des Darms.

Besonders bevorzugte Anwendungsgebiete sind entzündliche Erkrankungen der Atemwege oder der Lunge wie chronische Bronchitis (COPD) oder Asthma.

In der obigen allgemeinen Formel (I) bedeutet

30 X ein Stickstoffatom oder ein durch eine Cyanogruppe substituiertes Kohlenstoffatom,

R<sup>a</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe,

R<sup>b</sup> eine Phenyl-, Benzyl- oder 1-Phenylethylgruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> substituiert sein kann, wobei

5 R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Hydroxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-, C<sub>4-6</sub>-Cycloalkoxy-, C<sub>2-5</sub>-Alkenyl- oder C<sub>2-5</sub>-Alkinylgruppe,

10 eine Aryl-, Aryloxy-, Arylmethyl- oder Arylmethoxygruppe,

eine C<sub>3-5</sub>-Alkenyloxy- oder C<sub>3-5</sub>-Alkinyloxygruppe, wobei die Mehrfachbindung vom Sauerstoffatom isoliert ist,

15 eine C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfenyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfinyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethylsulfenyl-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppe,

20 eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe,

eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte Ethyl- oder Ethoxygruppe,

25 eine Cyano- oder Nitrogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppen substituierte Aminogruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

A ein Sauerstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe,

30 B eine Bindung, eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe,

C eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe,

- n eine der Zahlen 0 oder 1,
- D eine Amino-, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino-, C<sub>3-5</sub>-Cycloalkylamino- oder Di-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-amino- oder Di-(C<sub>3-5</sub>-Cycloalkyl)-aminogruppe, in der die Alkyl- und Cycloalkylteile gleich 5 oder verschieden sein können,
- eine C<sub>2-4</sub>-Alkylaminogruppe, in der der Alkylteil in β-, γ- oder δ-Stellung zum Stickstoffatom der Aminogruppe durch den Rest R<sup>3</sup> substituiert ist, wobei
- 10 R<sup>3</sup> eine Hydroxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonyl-, Amino-, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-aminogruppe,
- eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe oder 15
- eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 6- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in der jeweils eine Methylenegruppe in Position 4 durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-iminogruppe ersetzt ist, darstellt,
- 20 eine N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-N-(C<sub>2-4</sub>-alkyl)-aminogruppe, in der die Alkylteile in β-, γ- oder δ-Stellung zum Stickstoffatom der Aminogruppe gegebenenfalls durch den Rest R<sup>3</sup> substituiert sein können, wobei R<sup>3</sup> wie vorstehend erwähnt definiert ist,
- 25 eine Di-(C<sub>2-4</sub>-Alkyl)-aminogruppe, in der beide C<sub>2-4</sub>-Alkylteile jeweils in β-, γ- oder δ-Stellung zum Stickstoffatom der Aminogruppe durch den Rest R<sup>3</sup> substituiert sind, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R<sup>3</sup> wie vorstehend erwähnt definiert ist,
- 30 eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylamino- oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkylaminogruppe, in denen jeweils das Stickstoffatom durch eine weitere C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe substituiert sein kann, eine Amino- oder C<sub>1-4</sub>-Alkylaminogruppe, in denen jeweils das Stickstoffatom durch eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppen substituierte Tetrahydrofuran-

3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl-, Tetrahydropyran-4-yl-, Tetrahydrofurylmethyl-, 1-(Tetrahydrofuran-3-yl)-piperidin-4-yl-, 1-(Tetrahydropyran-3-yl)-piperidin-4-yl-, 1-(Tetrahydropyran-4-yl)-piperidin-4-yl-, 3-Pyrrolidinyl-, 3-Piperidinyl-, 4-Piperidinyl-, 3-Hexahydro-azepinyl- oder 4-Hexahydro-azepinylgruppe substituiert ist,

5

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituierte 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, die entweder an einem Ringkohlenstoffatom oder an einer der Alkylgruppen durch die Gruppe R<sup>3</sup> substituiert sein kann, wobei R<sup>3</sup> wie vorstehend erwähnt definiert ist,

10

eine durch eine Tetrahydrofuryl-, Tetrahydropyranyl- oder Tetrahydrofurylmethylgruppe substituierte Piperidinogruppe,

15 eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituierte 6- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in der jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest R<sup>4</sup> substituierte Iminogruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, wobei

20 R<sup>4</sup> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, 2-Methoxy-ethyl-, 3-Methoxy-propyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-4</sub>-alkyl-, Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl-, Tetrahydropyran-4-yl-, Tetrahydrofurylmethyl-, Formyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-aminocarbonylgruppe darstellt,

25 eine Morphinolino- oder 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, die durch eine Methyl-, Ethyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxymethylgruppe substituiert sein kann,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 Methylgruppen substituierte Imidazolylgruppe,

30 eine C<sub>5-7</sub>-Cycloalkylgruppe, in der eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest R<sup>4</sup> substituierte Iminogruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, wobei R<sup>4</sup> wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine Hydroxy- oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxygruppe, oder auch

ein Wasserstoffatom; wenn n die Zahl 0 ist, und

- 5 R<sup>c</sup> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-C<sub>1-4</sub>-alkoxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, C<sub>4-7</sub>-Cycloalkoxy- oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxygruppe, in denen der Cycloalkylteil jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Hydroxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, Amino-, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino-, N-(C<sub>1-2</sub>-Alkyl)-piperazino-, Hydroxy-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, Amino-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino-
- 10 C<sub>1-2</sub>-alkyl-, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, Pyrrolidino-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, Piperidino-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, Morpholino-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, Piperazino-C<sub>1-2</sub>-alkyl- oder N-(C<sub>1-2</sub>-Alkyl)-piperazino-C<sub>1-2</sub>-alkylgruppe substituiert sein kann, wobei die vorstehend erwähnten monosubstituierten Cycloalkylteile zusätzlich durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituiert sein können, oder

15

eine 3-Pyrrolidinyloxy-, 2-Pyrrolidinyl-C<sub>1-4</sub>-alkyloxy-, 3-Pyrrolidinyl-C<sub>1-4</sub>-alkyloxy-, 3-Piperidinyloxy-, 4-Piperidinyloxy-, 2-Piperidinyl-C<sub>1-4</sub>-alkyloxy-, 3-Piperidinyl-C<sub>1-4</sub>-alkyloxy-, 4-Piperidinyl-C<sub>1-4</sub>-alkyloxy-, 3-Hexahydro-azepinyloxy-, 4-Hexahydro-azepinyloxy-, 2-Hexahydro-azepinyl-C<sub>1-4</sub>-alkyloxy-, 3-Hexahydro-azepinyl-

20 C<sub>1-4</sub>-alkyloxy- oder 4-Hexahydro-azepinyl-C<sub>1-4</sub>-alkyloxygruppe, in denen jeweils das Ringstickstoffatom durch den Rest R<sup>4</sup> substituiert ist, wobei R<sup>4</sup> wie vorstehend erwähnt definiert ist,

25 eine in 4-Stellung durch eine R<sup>6</sup>-C<sub>1-4</sub>-alkyl-, R<sup>6</sup>-CO-, R<sup>6</sup>-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO-, (R<sup>5</sup>NR<sup>7</sup>)-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO-, R<sup>7</sup>O-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO-, R<sup>7</sup>S-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO-, R<sup>7</sup>SO-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO- oder R<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO-Gruppe substituierte Piperazino- oder Homopiperazinogruppe, in denen

R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe bedeutet,

30

R<sup>6</sup> eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituierte 2-Oxo-tetrahydrofuranyl-, 2-Oxo-tetrahydropyranyl-, 2-Oxo-1,4-dioxanyl- oder 2-Oxo-4-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-morpholinylgruppe und

R<sup>7</sup> eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituierte 2-Oxo-tetrahydrofuran-3-yl-, 2-Oxo-tetrahydrofuran-4-yl-, 2-Oxo-tetrahydro-pyran-3-yl-, 2-Oxo-tetrahydropyran-4-yl- oder 2-Oxo-tetrahydropyran-5-yl-Gruppe bedeuten,

5

eine Morpholino-C<sub>1-4</sub>-alkoxy- oder 2-Oxo-morpholin-4-yl-C<sub>1-6</sub>-alkoxygruppe, die durch 1 oder 2 Methyl- oder Ethylgruppen substituiert sein kann, oder

eine Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy,

10 Tetrahydrofuranylmethoxy- oder Tetrahydropyranylmethoxygruppe.

Unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Arylteilen ist eine Phenylgruppe zu verstehen, die jeweils durch R<sup>8</sup> monosubstituiert, durch R<sup>9</sup> mono-, di- oder trisubstituiert oder durch R<sup>8</sup> monosubstituiert und zusätzlich durch R<sup>9</sup> mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, wobei

R<sup>8</sup> eine Cyano-, Carboxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-

aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfenyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-

sulfinyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyl-, Hydroxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethyloxy-,

Nitro-, Amino-, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-, C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbonylamino-, N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-C<sub>1-4</sub>-alkylcarbonylamino-, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonylamino-, N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-

C<sub>1-4</sub>-alkylsulfonylamino-, Aminosulfonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylaminosulfonyl- oder Di-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-aminosulfonylgruppe oder eine Carbonylgruppe, die durch eine 5- bis

25 7-gliedrige Alkyleniminogruppe substituiert ist, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-imino-Gruppe ersetzt sein kann, und

30 R<sup>9</sup> ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl- oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxygruppe darstellen.

Ein bevorzugter Gegenstand ist die erfindungsgemäße Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der

X ein Stickstoffatom oder ein durch eine Cyanogruppe substituiertes Kohlenstoffatom,

5 R<sup>a</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe,

R<sup>b</sup> eine Phenyl-, Benzyl- oder 1-Phenylethylgruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> substituiert sein kann, wobei

10 R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Hydroxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-, C<sub>4-6</sub>-Cycloalkoxy-, C<sub>2-5</sub>-Alkenyl- oder C<sub>2-5</sub>-Alkinylgruppe,

15 eine Methyl-, Trifluormethyl- oder Methoxygruppe darstellen,

A ein Sauerstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe,

20 B eine Bindung oder eine Carbonylgruppe,

C eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe,

25 n eine der Zahlen 0 oder 1,

D eine Di-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-aminogruppe, in der die Alkylteile gleich oder verschieden sein können,

30 eine N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-N-(C<sub>2-4</sub>-alkyl)-aminogruppe, in der die Alkylteile in β-, γ- oder δ-Stellung zum Stickstoffatom der Aminogruppe gegebenenfalls durch den Rest R<sup>3</sup> substituiert sein können, wobei

$R^3$  eine Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonyl-, Amino-, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-aminogruppe,

eine Pyrrolidino-, Piperidino- oder Morphinogruppe darstellt,

5

eine Di-(C<sub>2-4</sub>-Alkyl)-aminogruppe, in der beide C<sub>2-4</sub>-Alkylteile jeweils in  $\beta$ -,  $\gamma$ - oder  $\delta$ -Stellung zum Stickstoffatom der Aminogruppe durch den Rest R<sup>3</sup> substituiert sind, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R<sup>3</sup> wie vorstehend erwähnt definiert ist,

10

eine C<sub>3-5</sub>-Cycloalkylamino- oder C<sub>3-5</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkylaminogruppe, in denen jeweils das Stickstoffatom durch eine weitere C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe substituiert ist,

15

eine C<sub>1-4</sub>-Alkylaminogruppe, in der das Stickstoffatom durch eine Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl-, Tetrahydropyran-4-yl-, Tetrahydrofurylmethyl-, 1-(Tetrahydrofuran-3-yl)-piperidin-4-yl-, 1-(Tetrahydropyran-3-yl)-piperidin-4-yl- oder 1-(Tetrahydropyran-4-yl)-piperidin-4-ylgruppe substituiert ist,

20

eine gegebenenfalls durch 1 bis 2 Methylgruppen substituierte 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, die entweder an einem Ringkohlenstoffatom oder an einer der Methylgruppen durch die Gruppe R<sup>3</sup> substituiert sein kann, wobei R<sup>3</sup> wie vorstehend erwähnt definiert ist,

25

eine durch eine Tetrahydrofuryl-, Tetrahydropyranyl- oder Tetrahydrofurylmethylgruppe substituierte Piperidinogruppe,

30

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylgruppen substituierte Piperidinogruppe, in der die Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest R<sup>4</sup> substituierte Imino-gruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, wobei

R<sup>4</sup> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, 2-Methoxy-ethyl-, 3-Methoxy-propyl-, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl-, Tetrahydropyran-4-yl-, Tetrahydrofurylmethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-

carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminocarbonylgruppe darstellt,

5 eine Morholino- oder 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, die durch eine Methyl-, Ethyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxymethylgruppe substituiert sein kann,

10 eine C<sub>5-6</sub>-Cycloalkylgruppe, in der eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest R<sup>4</sup> substituierte Iminogruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, wobei R<sup>4</sup> wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine Hydroxy- oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxygruppe, oder auch

ein Wasserstoffatom, wenn n die Zahl 0 ist, und

15 R<sup>c</sup> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-C<sub>1-4</sub>-alkoxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, C<sub>4-7</sub>-Cycloalkoxy- oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-4</sub>-alkoxygruppe, in denen der Cycloalkylteil jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe substituiert sein kann,

20 eine 3-Pyrrolidinyloxy-, 2-Pyrrolidinyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, 3-Pyrrolidinyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, 3-Piperidinyloxy-, 4-Piperidinyloxy-, 2-Piperidinyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, 3-Piperidinyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy- oder 4-Piperidinyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxygruppe, in denen jeweils das Ringstickstoffatom durch den Rest R<sup>4</sup> substituiert ist, wobei R<sup>4</sup> wie vorstehend erwähnt definiert ist,

25 eine in 4-Stellung durch eine R<sup>6</sup>-C<sub>1-4</sub>-alkyl-, R<sup>6</sup>-CO- oder R<sup>6</sup>-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO-Gruppe substituierte Piperazino- oder Homopiperazinogruppe, in denen

30 R<sup>6</sup> eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituierte 2-Oxo-tetrahydrofuryl-, 2-Oxo-tetrahydropyran-, 2-Oxo-1,4-dioxanyl- oder 2-Oxo-4-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-morpholinylgruppe bedeutet,

eine Morholino-C<sub>1-4</sub>-alkoxy- oder 2-Oxo-morpholin-4-yl-C<sub>1-6</sub>-alkoxygruppe, die durch 1 oder 2 Methyl- oder Ethylgruppen substituiert sein kann, oder

eine Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy, Tetrahydrofuranylmethoxy- oder Tetrahydropyranylmethoxygruppe bedeutet, oder

5 der Verbindungen

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-dimethylamino-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin,

10 (2) 4-[(R)-(1-Phenylethyl)amino]-6-(4-hydroxyphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,

(3) 4-{[3-Chlor-4-(3-fluor-4-benzyloxy)-phenyl]amino}-6-(5-{[(2-methansulfonyl-ethyl)amino]methyl}-furan-2-yl)chinazolin oder

15 der Antikörper Cetuximab C225, Trastuzumab, ABX-EGF, Mab ICR-62 oder EGFR-antisense,

deren Tautomere, deren Stereoisomere oder deren Salze.

20 Ein besonders bevorzugter Gegenstand ist die erfindungsgemäße Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der

X ein Stickstoffatom oder ein durch eine Cyanogruppe substituiertes Kohlenstoffatom,

25

R<sup>a</sup> ein Wasserstoffatom,

R<sup>b</sup> eine Phenyl- oder 1-Phenylethylgruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> substituiert ist, wobei

30

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, C<sub>2-5</sub>-Alkenyl- oder C<sub>2-5</sub>-Alkinylgruppe darstellen,

A ein Sauerstoffatom oder eine Iminogruppe,

B eine Bindung oder eine Carbonylgruppe,

5

C eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe,

n eine der Zahlen 0 oder 1,

- 10 D eine Di-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-aminogruppe, in der die Alkylteile gleich oder verschieden sein können,

eine Methylamino- oder Ethylaminogruppe, in denen jeweils das Stickstoffatom durch eine 2-Methoxyethyl-, Tetrahydrofuran-3-yl, Tetrahydropyran-4-yl, Tetrahydrofuran-2-

- 15 ylmethyl, Cyclopropyl- oder Cyclopropylmethygruppe substituiert ist,

eine N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-N-(C<sub>2-4</sub>-alkyl)-aminogruppe, in der die Alkylteile in β-, γ- oder δ-Stellung zum Stickstoffatom der Aminogruppe gegebenenfalls durch den Rest R<sup>3</sup> substituiert sein können, wobei

20

R<sup>3</sup> eine C<sub>1-3</sub>-Alkoxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonylgruppe,

eine Bis-(2-methoxyethyl)-aminogruppe,

- 25 eine gegebenenfalls durch eine Methyl- oder Methoxymethylgruppe substituierte Morpholino- oder 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe,

eine Hydroxy- oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxygruppe, oder auch

- 30 ein Wasserstoffatom, wenn n die Zahl 0 ist, und

R<sup>c</sup> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-C<sub>1-4</sub>-alkoxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, C<sub>4-7</sub>-Cycloalkoxy- oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-4</sub>-alkoxygruppe, in denen der Cycloalkylteil jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe substituiert sein kann,

eine 3-Pyrrolidinyloxy-, 2-Pyrrolidinyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, 3-Pyrrolidinyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-,  
3-Piperidinyloxy-, 4-Piperidinyloxy-, 2-Piperidinyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, 3-Piperidinyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy- oder 4-Piperidinyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxygruppe, in denen jeweils das  
5 Ringstickstoffatom durch den Rest R<sup>4</sup> substituiert ist, wobei R<sup>4</sup> wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine in 4-Stellung durch eine R<sup>6</sup>-C<sub>1-4</sub>-alkyl-, R<sup>6</sup>-CO- oder R<sup>6</sup>-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO-Gruppe substituierte Piperazino- oder Homopiperazinogruppe, in denen

10

R<sup>6</sup> eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituierte 2-Oxo-tetrahydrofuranyl-, 2-Oxo-tetrahydropyranly-, 2-Oxo-1,4-dioxanyl- oder 2-Oxo-4-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-morpholinylgruppe bedeutet,

15 eine Morholino-C<sub>1-4</sub>-alkoxy- oder 2-Oxo-morpholin-4-yl-C<sub>1-6</sub>-alkoxygruppe, die durch 1 oder 2 Methyl- oder Ethylgruppen substituiert sein kann, oder

eine Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy, Tetrahydrofurylmethoxy- oder Tetrahydropyrylmethoxygruppe bedeuten, oder

20

der Verbindungen

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-dimethylamino-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin,

25

(2) 4-[(R)-(1-Phenylethyl)amino]-6-(4-hydroxyphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,

(3) 4-{[3-Chlor-4-(3-fluor-4-benzylloxy)-phenyl]amino}-6-(5-[(2-methansulfonyl-ethyl)amino]methyl}-furan-2-yl)chinazolin oder

30

der Antikörper Cetuximab C225, Trastuzumab, ABX-EGF, Mab ICR-62 oder EGFR-antisense,

deren Tautomere, deren Stereoisomere oder deren Salze.

Zur erfindungsgemäßen Verwendung kommen beispielsweise die folgenden Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zum Einsatz:

- 5 (1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-{4-[(S)-(2-oxo-tetrahydrofuran-5-yl)-carbonyl]-piperazin-1-yl}-ethoxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- (2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- 10 (3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- (4) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- 15 (5) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin
- 20 (6) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl}-amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (7) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}-amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 25 (8) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (9) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-{N-[2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]-N-[(ethoxycarbonyl)methyl]amino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropyl-methoxy-chinazolin,
- 30 (10) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{{4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(11) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

5 (12) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((*R*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(13) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-[bis-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

10

(14) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((*R*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(*S*)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin,

15

(15) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((*R*)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(16) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((*S*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

20

(17) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(18) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

25

(19) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((*S*)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

30

(20) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-(N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(21) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-ethyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

- (22) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 5 (23) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-[N-(tetrahydropyran-4-yl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (24) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-((*R*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin,
- 10 (25) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin,
- 15 (26) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- (27) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-(N-cyclopropyl-N-methyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- 20 (28) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(*R*)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
- (29) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(*S*)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
- 25 (30) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[(4-dimethylamino-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (31) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- 30 (32) 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6,7-bis-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,
- (33) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-7-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-[(vinyl-carbonyl)amino]-chinazolin,

- (34) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-(4-hydroxy-phenyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
- (35) 3-Cyano-4-[(3-chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-butene-1-yl}amino}-7-ethoxy-chinolin,  
5
- (36) 4-{{3-Chlor-4-(3-fluor-benzyl)oxy-phenyl}amino}-6-{{(2-methansulfonyl-ethyl)amino}methyl}-furan-2-yl)chinazolin,
- 10 (37) Cetuximab,
- (38) Trastuzumab,
- (39) ABX-EGF,
- 15 (40) Mab ICR-62,
- (41) EGFR-antisense
- 20 oder deren Salze, wobei  
die Verbindungen
- (1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-(2-{4-[(*S*)-(2-oxo-tetrahydrofuran-5-yl)-carbonyl]-piperazin-1-yl}-ethoxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,  
25
- (2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-((*S*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- 30 (3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((*R*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- (4) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((*S*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,

- (5) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin
- 5 (6) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (7) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 10 (8) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (9) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N-[2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]-N-[(ethoxycarbonyl)methyl]amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 15 (10) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 20 (11) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- (12) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 25 (13) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-[bis-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- 30 (14) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin,
- (15) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((R)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(16) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

5 (17) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(18) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

10

(19) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((S)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

15

(20) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-(N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(21) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-ethyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

20

(22) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(23) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-[N-(tetrahydropyran-4-yl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

25

(24) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-((R)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin,

30

(25) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin,

(26) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

- (27) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{[4-(N-cyclopropyl-N-methyl-amino)-1-oxo-2-but-en-1-yl]amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- (28) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-but-en-1-yl]amino}-7-[(*R*)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,  
5
- (29) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-but-en-1-yl]amino}-7-[(*S*)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
- 10 (30) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(4-dimethylamino-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (31) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin,  
15  
oder deren Salze als bevorzugt und  
die Verbindungen
- 20 (1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((*R*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- (2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((*S*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,  
25
- (3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-(2-{4-[(*S*)-(2-oxo-tetrahydrofuran-5-yl)-carbonyl]-piperazin-1-yl}-ethoxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- (4) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-((*S*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,  
30
- (5) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-{N-[2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]-N-[(ethoxycarbonyl)methyl]amino}-1-oxo-2-but-en-1-yl)amino]-7-cyclopropyl-methoxy-chinazolin,

(6) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin und

5 (7) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin

oder deren Salze als besonders bevorzugt zu betrachten sind.

10 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung von

Erkrankungen der Atemwege und der Lunge, die mit einer vermehrten oder veränderten Schleimproduktion einhergehen, wie z.B. bei entzündlichen

15 Erkrankungen der Atemwege wie akute Bronchitis, chronische Bronchitis, chronisch obstruktive Bronchitis (COPD), Asthma, Bronchiektasien, allergische oder nicht-allergische Rhinitis oder Sinusitis, zystische Fibrose,  $\alpha$ 1-Antitrypsin-Mangel, oder bei Husten, Lungenemphysem, Lungenfibrose und hyperreaktiven Atemwegen,

20 zur Behandlung entzündlicher Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes und der Gallengänge und Gallenblase, die mit einer gestörten Aktivität der Tyrosinkinasen einhergehen, wie sie z.B. bei akuten oder chronisch entzündlichen Veränderungen zu finden sind, wie Cholezystitis, M. Crohn, Colitis ulcerosa sowie Geschwüren und bei Polyposis im Magen-Darm-Trakt oder wie sie bei Erkrankungen des Magen-  
25 Darm-Traktes, die mit einer vermehrten Sekretion einhergehen, vorkommen, wie M. Ménétrier, sezernierende Adenome und Proteinverlustsyndrome,

des Weiteren zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen der Gelenke, wie rheumatoider Arthritis, von entzündlichen Erkrankungen der Haut, der Augen, bei

30 entzündlichen Pseudopolypen sowie bei Colitis cystica profunda und bei Pneumatosis cystoides intestinales,

umfassend die Verabreichung einer wirksamen Menge eines oder mehrerer der vorstehend genannten erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

oder gegebenenfalls eines deren physiologisch verträglichen Salze an einen Patienten, der einer solchen Behandlung bedarf.

- Bevorzugte und besonders bevorzugte Ausführungsformen des erfindungsgemäßen Verfahrens entsprechen bezüglich der Verbindungen und den Indikationen den vorstehend für die erfindungsgemäße Verwendung genannten Ausführungsformen.

- Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren werden die genannten Verbindungen in Dosierungen von 0.001-10 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise bei 0.01-1,5 mg/kg eingesetzt, wobei die Gabe zweckmäßigerverweise 1 bis 3 mal täglich erfolgt.

- Die Wirkstoffe können oral, bukkal, parenteral, durch Inhalations-Zerstäubung, rektal oder topisch verabreicht werden. Eine parenterale Verabreichung kann subkutane, intravenöse, und intramuskuläre Injektionen und Infusionstechniken umfassen.

- 15 Zur Verabreichung können übliche Darreichungsformen verwendet werden, beispielsweise die in den vorstehend zu den Wirkstoffen zitierten genannten Darreichungsformen. Beispielsweise lassen sich die Wirkstoffe, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren 20 inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren 25 geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

- Die Wirkstoffe können oral in einer breiten Vielfalt von verschiedenen Dosierungsformen verabreicht werden, beispielsweise können sie zusammen mit 30 verschiedenen pharmazeutisch annehmbaren inerten Trägern in Form von Tabletten, Kapseln, Pastillen, Plätzchen, harten Bonbons, Pulvern, Zerstäubungen, wässrigen Suspensionen, Elixiren, Sirupen und dergleichen formuliert werden. Derartige Träger umfassen beispielsweise feste Verdünner oder Füllstoffe, sterile wässrige Medien und verschiedene nichttoxische organische Lösungsmittel. Zudem können derartige

orale Formulierungen auf geeignete Weise mit Hilfe von verschiedenen, üblicherweise für diesen Zweck eingesetzten Agenzien gesüßt und/oder aromatisiert sein. Im allgemeinen sind die Wirkstoffe in solchen oralen Dosierungsformen mit Konzentrationsspiegeln vorhanden, deren Bereich, bezogen auf die Gesamt-  
5 zusammensetzung, von etwa 0.5 Gew.-% bis etwa Gew.-90 % reicht, in Mengen, die ausreichen, um die gewünschten Dosierungseinheiten zu ergeben. Andere geeignete Dosierungsformen für die Wirkstoffe umfassen Formulierungen zur kontrollierten Freisetzung und Vorrichtungen, die den Fachpersonen auf dem betreffenden Gebiet wohlbekannt sind.

10

Zu Zwecken der parenteralen Verabreichung sind Lösungen der Wirkstoffe in Sesam- oder Erdnussöl oder in wässrigem Propylenglykol verwendbar, sowie sterile wässrige Lösungen der entsprechenden pharmazeutisch annehmbaren Salze. Derartige wässrige Lösungen sollten nötigenfalls auf geeignete Weise gepuffert und  
15 der flüssige Verdünner mit genügend Salz oder Glucose isotonisch gemacht werden. Besonders eignen sich diese bestimmten wässrigen Lösungen zum Zwecke von intravenösen, intramuskulären und subkutanen Injektionen. In diesem Zusammenhang sind die verwendeten sterilen wässrigen Medien nach gängigen, den Fach-  
personen wohlbekannten Techniken leicht zu erhalten. Beispielsweise wird  
20 gewöhnlich destilliertes Wasser als flüssiger Verdünner verwendet, und das Endpräparat wird durch einen geeigneten Bakterienfilter wie ein Filter aus gesintertem Glas oder aus Kieselgur oder aus unglasiertem Porzellan geführt. Bevorzugte Filter dieses Typus umfassen die Berkefeld-, Chamberland- und Asbestscheiben-Metall-Seitzfilter, bei denen das Fluid mit Hilfe einer Saugpumpe in  
25 einen sterilen Behälter hinein gesaugt wird. Während der Herstellung dieser injizierbaren Lösungen sollten durchgehend die nötigen Verfahrensschritte vorgenommen werden, um zu sichern, dass die Endprodukte in sterilem Zustand erhalten werden. Zu Zwecken der transdermalen Verabreichung kann die Dosierungsform der bestimmten Verbindung oder Verbindungen beispielsweise  
30 Lösungen, Lotionen, Salben, Cremes, Gele, Zäpfchen, Formulierungen zur dauerhaften geschwindigkeitsbegrenzten Freisetzung und Vorrichtungen dazu umfassen. Derartige Dosierungsformen umfassen die bestimmte Verbindung bzw. die bestimmten Verbindungen und können Ethanol, Wasser, Eindringfördermittel und

inerte Träger wie Gel-Erzeuger, Mineralöl, Emulgatoren, Benzylalkohol und dergleichen umfassen.

Eine inhalative Verabreichung erfolgt in Form von Pulverformulierungen mit Lactose und anderen Hilfsstoffen oder in Form wässriger Lösungen als Aerosol.

- 5 Die im Rahmen der erfindungsgemäßen Verwendung einsetzbaren Inhalationspulver können den Wirkstoff oder die Wirkstoffkombination entweder allein oder im Gemisch mit geeigneten physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen enthalten. Ist der Wirkstoff oder die Wirkstoffkombination im Gemisch mit physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen enthalten, können zur Darstellung dieser erfindungsgemäßen
- 10 Inhalationspulver die folgenden physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffe zur Anwendung gelangen: Monosaccharide (z.B. Glucose oder Arabinose), Disaccharide (z.B. Lactose, Saccharose, Maltose), Oligo- und Polysaccharide (z.B. Dextrans), Polyalkohole (z.B. Sorbit, Mannit, Xylit), Salze (z.B. Natriumchlorid, Calciumcarbonat) oder Mischungen dieser Hilfsstoffe miteinander. Bevorzugt gelangen Mono- oder
- 15 Disaccharide zur Anwendung, wobei die Verwendung von Lactose oder Glucose, insbesondere, aber nicht ausschließlich in Form ihrer Hydrate, bevorzugt ist. Als besonders bevorzugt im Sinne der Erfindung gelangt Lactose, höchst bevorzugt Lactosemonohydrat als Hilfsstoff zur Anwendung.
- 20 Die im Rahmen der erfindungsgemäßen Verwendung einsetzbaren treibgashaltigen Inhalationsaerosole können den Wirkstoff oder die Wirkstoffkombination im Treibgas gelöst oder in dispergierter Form enthalten. Die zur Herstellung der Inhalationsaerosole einsetzbaren Treibgase sind aus dem Stand der Technik bekannt. Geeignete Treibgase sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Kohlenwasserstoffen wie n-Propan, n-Butan oder Isobutan und Halogenkohlenwasserstoffen wie bevorzugt fluorierten Derivaten des Methans, Ethans, Propans, Butans, Cyclopropans oder Cyclobutans. Die vorstehend genannten Treibgase können dabei allein oder in Mischungen derselben zur Verwendung kommen. Besonders bevorzugte Treibgase sind fluorierte Alkanderivate ausgewählt aus TG134a (1,1,1,2-Tetrafluorethan), TG227 (1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan) und Mischungen derselben.
- 25 Die im Rahmen der erfindungsgemäßen Verwendung einsetzbaren treibgashaltigen Inhalationsaerosole können ferner weitere Bestandteile wie Kosolventien, Stabilisatoren, oberflächenaktive Mittel (Surfactants), Antioxidantien, Schmiermittel

sowie Mittel zur Einstellung des pH-Werts enthalten. All diese Bestandteile sind im Stand der Technik bekannt.

- Erfolgt die inhalative Applikation des erfindungsgemäßen Wirkstoffs oder der
- 5 Wirkstoffkombination in Form von treibgasfreien Lösungen oder Suspensionen kommen als Lösungsmittel wässrige oder alkoholische, bevorzugt ethanolische Lösungen in Betracht. Das Lösungsmittel kann ausschließlich Wasser sein oder es ist ein Gemisch aus Wasser und Ethanol. Der relative Anteil an Ethanol gegenüber Wasser ist nicht begrenzt, bevorzugt liegt die maximale Grenze jedoch bei bis zu 70
- 10 Volumenprozent, insbesondere bei bis zu 60 Volumenprozent und besonders bevorzugt bei bis zu 30 Volumenprozent. Die restlichen Volumenprozente werden von Wasser aufgefüllt. Die den Wirkstoff oder die Wirkstoffkombination enthaltenden Lösungen oder Suspensionen werden gegebenenfalls mit geeigneten Säuren auf einen pH-Wert von 2 bis 7, bevorzugt von 2 bis 5 eingestellt. Zur Einstellung dieses
- 15 pH-Werts können Säuren ausgewählt aus anorganischen oder organischen Säuren Verwendung finden: Beispiele für besonders geeignete anorganische Säuren sind Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure und/oder Phosphorsäure. Beispiele für besonders geeignete organische Säuren sind: Ascorbinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure,
- 20 Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure und/oder Propionsäure und andere. Bevorzugte anorganische Säuren sind Salzsäure, Schwefelsäure. Unter den organischen Säuren sind Ascorbinsäure, Fumarsäure und Zitronensäure bevorzugt. Gegebenenfalls können auch Gemische der genannten Säuren eingesetzt werden, insbesondere in Fällen von Säuren, die neben ihren Säuerungseigenschaften auch
- 25 andere Eigenschaften, z.B. als Geschmackstoffe, Antioxidantien oder Komplexbildner besitzen, wie beispielsweise Zitronensäure oder Ascorbinsäure. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt wird Salzsäure zur Einstellung des pH-Werts verwendet.
- 30 Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und deren Salze wertvolle Eigenschaften auf, insbesondere eine antiinflammatorische Wirkung.

Beispielsweise wurden die Verbindungen

A = 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

5 B = 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,

C = 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,

10 D = 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,

E = 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-[bis-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-butene-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

F = 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-butene-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

20 G = 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

H = 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((S)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-butene-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

25 I = 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-ethyl-amino]-1-oxo-2-butene-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

K = 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-(N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino)-1-oxo-2-butene-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

L = 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-[N-(tetrahydropyran-4-yl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-butene-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin und

M = 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin

zur Untersuchung der antiinflammatorischen Wirkung den folgenden Tests  
5 unterworfen:

**Test 1: Hemmung der Rauch-induzierten Akkumulation von Granulozyten im Lungengewebe**

10 Lungenindikationen: Hemmung des Zigarettenrauch-induzierten Einstroms von neutrophilen Granulozyten in das Lungengewebe durch den EGF-Rezeptor Kinase Hemmer 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin.

15 Methode:

Männliche Ratten (Stamm: Sprague-Dawley) mit einem Gewicht von 250-300 g wurden 5 Tage lang dem Rauch von 8 Zigaretten pro Tag ausgesetzt. Die Tiere in der mit 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin (Verbindung A) behandelten Gruppe erhielten täglich 20 30 min vor Beginn der Rauchexposition unter einer Narkose mit Isofluran eine intratracheale Gabe von 0.03 oder 0.1 mg/kg der Verbindung A in einem Volumen von 0.05 ml verabreicht. Am letzten Versuchstag wurden die Tiere 4 Stunden nach der letzten Rauchexposition getötet und das Lungengewebe entnommen. Aus jeder Lunge wurde eine Probe von 70 – 200 mg entnommen und in ein mit 1ml 0,5% 25 Hexadecyltrimethylammoniumbromid vorbereitetes Reaktionsgefäß gegeben. Die Proben wurden 15 sec mit einem Ultraturrax homogenisiert. Die Homogenate wurden bei 15700 g in einer Eppendorf Tischzentrifuge 5 min bei Raumtemperatur abzentrifugiert. Von dem Überstand wurden 50 ml entnommen und mit 250 ml Phosphatpuffer (50mmol/l), der 0.197 mg/ml O-Dianisidin Dihydrochlorid enthielt, 30 vermischt. Nach einer 10 minütigen Inkubation bei Raumtemperatur wurde mit einem Spektralphotometer bei einer Wellenlänge von 450 nm die Absorption gemessen. Durch lineare Regression wurde die Dosis ermittelt, die zu einer Hemmung der MPO-Aktivität um 50% (= ID50) führte.

Ergebnis:

Exposition von Zigarettenrauch führte bei Ratten zu einem Einstrom von neutrophilen Granulozyten in das Lungengewebe, gemessen durch den Gewebsgehalt an Myeloperoxidase, die spezifisch ist für neutrophile Granulozyten. Intratracheale Behandlung der Tiere mit dem EGFR Kinase Hemmer A bewirkte eine signifikante ( $p<0,005$ ) Hemmung der Rauch-bedingten Akkumulation von Granulozyten und erzeugte damit eine antiinflammatorische Wirkung.

Weitere Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengefaßt:

10

Wirkstoff	ID50 [mg/kg]
A	0.1
B	0.03
C	0.03
D	0.3
E	0.2
F	0.3
G	< 0.03
H	0.3
I	0.2
K	0.3
L	0.1
M	0.30

**Test 2:** Nachweis eines generellen anti-entzündlichen Wirkprinzips durch Hemmung des Zymosan-induzierten Einstroms von neutrophilen Granulozyten am Mäuseohr durch den EGF-Rezeptor Kinase Hemmer 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(4-dimethylamino-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin (Verbindung N).

15

**Methode:**

Bestimmung des Influx von neutrophilen Granulozyten durch Messung der Myeloperoxidase (MPO) - Aktivität im Gewebe. MPO ist spezifisch für neutrophile

5 Granulozyten.

Weibliche Mäuse (Stamm: NMRI) mit einem Gewicht von 20-25 g wurden mit Pentobarbital 60 mg/kg i.p. narkosiert. In das rechte Ohr wurde 10 µg Zymosan,

gelöst in physiologischer Kochsalzlösung in einem Volumen von 10 µl intradermal

appliziert. 24 h nach der intradermalen Applikation von Zymosan wurden die Tiere

10 durch eine Überdosis Pentobarbital getötet. Eine Ohrbiopsie ( $\varnothing = 8$  mm) wurde am

linken (unbehandelten) und rechten (behandelten) Ohr durchgeführt und in ein mit 1

ml 0,5% HTAB vorbereitetes Reaktionsgefäß gegeben. Die Proben wurden 15 sec mit einem Ultraturrax homogenisiert. Die Homogenate wurden bei 15700 g in einer

Eppendorf Tischzentrifuge 5 min bei Raumtemperatur abzentrifugiert. Von dem

15 Überstand wurden 50 ml entnommen und mit 250 ml Phosphatpuffer (50 mmol/l), der

0.197 mg/ml O-Dianisidin Dihydrochlorid enthielt, vermischt. Nach einer 10 minütigen

Inkubation bei Raumtemperatur wurde mit einem Spektralphotometer bei einer

Wellenlänge von 450 nm die Absorption gemessen.

20 **Ergebnis:**

Die intradermale Injektion von Zymosan führte zu einer deutlichen Erhöhung der MPO-Aktivität im Gewebe. Behandlung der Tiere mit dem EGFR Kinase Hemmer 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(4-dimethylamino-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin hemmte diesen Anstieg signifikant ( $p < 0.005$ ) zu 60%.

25

Die vorstehend genannten Verbindungen, deren Herstellung nicht bereits zum Stand der Technik gehört, werden nach folgenden Verfahren erhalten:

30 **Beispiel 1**

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-{3-[4-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-piperazin-1-yl]-propyloxy}-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

---

- Eine Mischung aus 166 mg Acrylsäure und 0.77 ml Triethylamin in 10 ml Tetrahydrofuran wird im Trockeneis/Aceton-Kühlbad auf -50°C abgekühlt und mit einer Lösung aus 175 µl Acrylsäurechlorid in 4 ml Tetrahydrofuran versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 45 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird
- 5 eine Lösung aus 427 mg 6-Amino-4-[(3-chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-{3-[4-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-piperazin-1-yl]-propyloxy}-chinazolin in 10 ml Tetrahydrofuran innerhalb von 20 Minuten zugetropft. Nun läßt man das Reaktionsgemisch langsam auf 0°C erwärmen und röhrt bei dieser Temperatur, bis die Umsetzung vollständig ist. Anschließend wird mit Eiswasser versetzt, wobei sich ein zäher Niederschlag bildet.
- 10 Dieser wird mehrmals gründlich mit Essigester/Methanol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das gelbliche, harzartige Rohprodukt wird chromatographisch über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol (95:5) als Laufmittel gereinigt.
- 15 Ausbeute: 148 mg (31 % der Theorie),  
R<sub>f</sub>-Wert: 0.45 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrierte, wäßrige Ammoniaklösung = 90:10:0.1)  
Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 567, 569 [M-H]<sup>-</sup>

20 Analog Beispiel 1 wird folgende Verbindung erhalten:

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-(2-{4-[(S)-(2-oxo-tetrahydrofuran-5-yl)carbonyl]-piperazin-1-yl}-ethoxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin  
R<sub>f</sub>-Wert: 0.46 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrierte, wäßrige Ammoniaklösung = 90:10:0.1)  
Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 581, 583 [M-H]<sup>-</sup>

### Beispiel 2

30 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[3-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

Zu 101 mg Acrylsäure in 5 ml Tetrahydrofuran unter Stickstoffatmosphäre werden 0.47 ml Triethylamin gegeben. Diese Mischung wird in einem Trockeneis/Aceton-

Kühlbad auf etwa -50°C abgekühlt und mit 119 mg Acrylsäurechlorid in 3 ml Tetrahydrofuran versetzt, wobei ein farbloser Niederschlag entsteht. Die Suspension wird noch etwa eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend werden 240 mg 6-Amino-4-[(3-chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[3-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-chinazolin in 7 ml Tetrahydrofuran bei -55°C zugetropft. Man lässt das Reaktionsgemisch im Kühlbad langsam auf -30°C erwärmen. Nach etwa einer Stunde wird das Trockeneis/Aceton-Kühlbad gegen ein Eis/Natriumchlorid-Kühlbad ausgetauscht. Man lässt das Reaktionsgemisch darin auf 0°C erwärmen. Sobald die Umsetzung vollständig ist, wird die Reaktion mit Wasser und Methylenchlorid versetzt und mit Natronlauge alkalisch gestellt. Die abgetrennte wässrige Phase wird nochmals mit Methylenchlorid und wenig Methanol extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt. Es bleibt ein gelbes Harz zurück, welches über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol (98:2) als Laufmittel chromatographiert wird. Das gewünschte Produkt wird mit wenig *tert*.Butylmethyether verrührt, der feinkristalline Niederschlag wird abgesaugt, mit *tert*.Butylmethyether nachgewaschen und bei 50°C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 160 mg (60 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.42 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 526, 528 [M-H]<sup>-</sup>

Analog Beispiel 2 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-

ethoxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.32 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 498, 500 [M-H]<sup>-</sup>

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyl-

oxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.30 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 550, 552 [M+Na]<sup>+</sup>

(3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyl-oxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 526, 528 [M-H]<sup>-</sup>

5 (4) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-butyl-oxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

Schmelzpunkt: 110-112°C

Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 540, 542 [M-H]<sup>-</sup>

10 Beispiel 3

4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

15 Zu einer Lösung aus 640 mg 4-Brom-2-butensäure in 10 ml Methylenchlorid werden bei Raumtemperatur 0.67 ml Oxalychlorid und ein Tropfen Dimethylformamid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird noch ca. eine halbe Stunde bei Raumtemperatur gerührt, bis die Gasentwicklung beendet ist. Das entstandene Säurechlorid wird am Rotationsverdampfer im Vakuum weitgehend vom Lösungsmittel  
20 befreit. Anschließend wird das Rohprodukt in 10 ml Methylenchlorid gelöst und unter Eisbad-Kühlung zu einer Mischung aus 1.00 g 6-Amino-4-[(3-chlor-4-fluorphenyl)-amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin und 1.60 ml Hünigbase in 50 ml Tetrahydrofuran getropft. Das Reaktionsgemisch wird 1.5 Stunden im Eisbad und weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 2.90 ml Diethylamin zugesetzt  
25 und das Gemisch wird 2.5 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch filtriert und das Filtrat eingeengt. Der Kolbenrückstand wird chromatographisch über eine Kieselgelsäule mit Essigester/Methanol (19:1) gereinigt.

Ausbeute: 550 mg (40 % der Theorie)

30 Schmelzpunkt: 114°C

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 498, 500 [M+H]<sup>+</sup>

Analog Beispiel 3 werden die folgenden Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.53 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 510, 512 [M-H]<sup>-</sup>

5

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

Schmelzpunkt: 137°C

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 470, 472 [M+H]<sup>+</sup>

10

(3) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.37 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 488 [M+H]<sup>+</sup>

15

(4) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.35 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 502 [M+H]<sup>+</sup>

20

(5) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-[bis-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.51 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 558, 560 [M+H]<sup>+</sup>

25

#### Beispiel 4

4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-{[4-{N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-N-methylamino}-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-methoxy-chinazolin

30

Zu einer Lösung aus 842 mg 4-Brom-2-butensäure in 15 ml Methylchlorid werden bei Raumtemperatur 0.86 ml Oxalylchlorid und ein Tropfen Dimethylformamid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird noch ca. eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, bis die Gasentwicklung beendet ist. Das entstandene Säurechlorid wird am

- Rotationsverdampfer im Vakuum weitgehend vom Lösungsmittel befreit. Anschließend wird das Rohprodukt in 10 ml Methylenchlorid aufgenommen und unter Eisbad-Kühlung innerhalb von fünf Minuten zu einer Mischung aus 1.0 g 6-Amino-4-[(3-methylphenyl)amino]-7-methoxy-chinazolin und 2.0 ml Hünigbase in 50 ml Tetrahydrofuran getropft. Das Reaktionsgemisch wird zwei Stunden unter Eisbad-Kühlung und noch zwei weitere Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 6.7 ml Hünigbase, 5.48 g Sarcosinethylesterhydrochlorid und 3 ml Dimethylformamid zugegeben und das Ganze über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer im Vakuum eingeengt und der Kolbenrückstand zwischen 75 ml Essigester und 75 ml Wasser verteilt. Die organische Phase wird mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird chromatographisch über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol (20 : 1) gereinigt.
- 15 Aubeute: 326 mg (20 % der Theorie)  
Schmelzpunkt: 122-124°C  
Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 464 [M+H]<sup>+</sup>

Analog Beispiel 4 wird folgende Verbindung erhalten:

- 20 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-{N-[2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]-N-[(ethoxycarbonyl)methyl]amino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin  
R<sub>f</sub>-Wert: 0.62 (Aluminiumoxid, Cyclohexan/Essigester = 1:1)  
Massenspektrum (EI): m/z = 627, 629 [M]<sup>+</sup>

25

### Beispiel 5

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{{[4-((R)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

30

950 mg 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(4-{N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-N-((R)-2-hydroxy-3-methoxy-propyl)-amino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin und 195 µl Methansulfonsäure in 10 ml Acetonitril werden etwa vier Stunden unter Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch in einem

Eiswasserbad abgekühlt, mit 75 ml Essigester und 25 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und 10 Minuten kräftig durchgerührt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das  
5 Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert, wobei ein bräunlicher Schaum zurückbleibt.

Ausbeute: 610 mg (69 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.55 (Kieselgel, Methylenechlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 570, 572 [M+H]<sup>+</sup>

10

Analog Beispiel 5 wird die folgende Verbindung enthalten:

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((S)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

15

Beispiel 6

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

20

Eine Gemisch aus 700 mg 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{(4-{N-[*tert*.butyl-oxycarbonyl)methyl]-N-((S)-2-hydroxy-prop-1-yl)-amino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin und 228 mg p-Toluolsulfonsäure-hydrat in 20 ml Acetonitril wird fünf Stunden unter Rückfluß erhitzt. Dann werden weitere 200 mg  
25 p-Toluolsulfonsäure-hydrat zugegeben und es wird nochmals fünf Stunden unter Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch zur Trockne eingeengt. Der Kolbenrückstand wird zwischen Essigester und gesättigter Natriumcarbonat-Lösung verteilt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit gesättigter Natriumcarbonat-Lösung, Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen,  
30 über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der ölige Rückstand wird durch Verrühren mit 15 ml Diethylether zur Kristallisation gebracht.

Schmelzpunkt: 173-175°C

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 540, 542 [M+H]<sup>+</sup>

Analog Beispiel 6 werden die folgenden Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-butene-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

5 R<sub>f</sub>-Wert: 0.54 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 540, 542 [M+H]<sup>+</sup>

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-butene-1-yl]amino}-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin

10 (Die Reaktion wird mit Methansulfonsäure in Acetonitril durchgeführt)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.38 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 556, 558 [M+H]<sup>+</sup>

### Beispiel 7

15

4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin

---

Zu 380 mg 4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-(2-{N-[(tert.butyloxycarbonyl)methyl]-N-((S)-2-hydroxy-propyl)-amino}-ethoxy)-7-methoxy-chinazolin in 8 ml Acetonitril werden 90 µl Methansulfonsäure gegeben. Das Reaktionsgemisch wird ca. drei Stunden unter Rückfluß erhitzt, dann wird nochmals ein Äquivalent Methansulfonsäure zugegeben und weiter unter Rückfluß erhitzt, bis die Umsetzung vollständig ist. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit Essigester verdünnt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Kolbenrückstand wird mit Diethylether verrührt und abgesaugt. Man erhält die Titelverbindung als weißen Feststoff.

Ausbeute: 280 mg (85 % der Theorie),

30 Schmelzpunkt: 190°C

Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 485, 487 [M-H]<sup>-</sup>

Analog Beispiel 7 wird folgende Verbindung erhalten:

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin

(Die Reaktion wird mit Trifluoressigsäure in Acetonitril durchgeführt)

Schmelzpunkt: 212-213°C

- 5 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 461, 463 [M+H]<sup>+</sup>

Beispiel 8

4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{(4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-

- 10 2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- 

Zu einer Lösung aus 4.50 g Bromcrotonsäure in 60 ml Methylenechlorid werden 4.70 ml Oxalylchlorid getropft. Anschließend wird ein Tropfen N,N-Dimethylformamid zugegeben. Nach ca. 30 Minuten ist die Gasentwicklung beendet und das  
15 Reaktionsgemisch wird am Rotationsverdampfer eingeengt. Das rohe Bromcroton-säurechlorid wird in 30 ml Methylenchlorid aufgenommen und unter Eisbad-Kühlung zu einer Lösung aus 7.00 g 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-amino-7-cyclopropyl-methoxy-chinazolin und 10.20 ml Hünigbase in 150 ml Tetrahydrofuran getropft. Das Reaktionsgemisch wird etwa 1.5 Stunden unter Eisbadkühlung und weitere zwei  
20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nun werden 5.20 g N-(2-Methoxy-ethyl)-N-methyl-amin zugegeben und das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung es wird mit Methylenchlorid verdünnt und gründlich mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird chromatographisch über eine  
25 Kieselgelsäule mit Essigester gefolgt von Essigester/Methanol (19:1) als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 5.07 g (51 % der Theorie)

Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 512, 514 [M-H]<sup>-</sup>

R<sub>f</sub>-Wert: 0.25 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

30

Analog Beispiel 8 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin

Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 482, 484 [M-H]<sup>-</sup>

R<sub>f</sub>-Wert: 0.11 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

- (2) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-(N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino)-1-oxo-2-butene-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin  
5

Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 532 [M-H]<sup>-</sup>

R<sub>f</sub>-Wert: 0.40 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

- (3) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-ethyl-amino]-1-oxo-2-butene-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin  
10

Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 502 [M-H]<sup>-</sup>

R<sub>f</sub>-Wert: 0.20 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

- (4) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-butene-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin  
15

Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 488 [M-H]<sup>-</sup>

R<sub>f</sub>-Wert: 0.25 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

- (5) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-[N-(tetrahydropyran-4-yl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-butene-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin  
20

Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 514 [M-H]<sup>-</sup>

R<sub>f</sub>-Wert: 0.15 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

- (6) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-((R)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin  
25

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 486, 488 [M+H]<sup>+</sup>

- (7) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin  
30

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 486, 488 [M+H]<sup>+</sup>

R<sub>f</sub>-Wert: 0.45 (Kieselgel, Methylchlorid/Methanol = 5:1)

- (8) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 528, 530 [M+H]<sup>+</sup>

R<sub>f</sub>-Wert: 0.25 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

(9) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N-cyclopropyl-N-methyl-amino)-1-oxo-2-

5 buten-1-yl]amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin

Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 508, 510 [M-H]<sup>-</sup>

Schmelzpunkt: 140°C

(10) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]-

10 amino}-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 500, 502 [M+H]<sup>+</sup>

Schmelzpunkt: 110-112°C

(11) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]-

15 amino}-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 500, 502 [M+H]<sup>+</sup>

R<sub>f</sub>-Wert: 0.23 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:0.1)

20

Legende zu den Abbildungen:

25

Figur 1 beschreibt die Hemmung der Rauch-induzierten Akkumulation von neutrophilen Granulozyten.

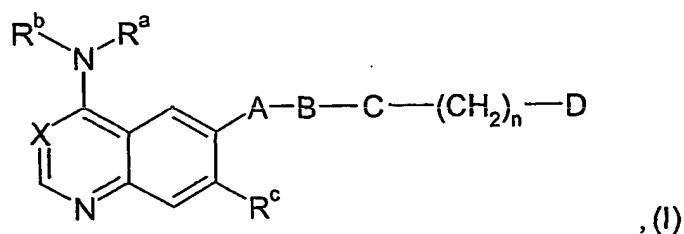
Figur 2 beschreibt die Hemmung des Zymosan-induzierten Neutrophileneinstroms

30 am Mäuseohr.

## Patentansprüche

5

### 1. Verwendung von Chinazolinen der allgemeinen Formel



10 in der

X ein Stickstoffatom oder ein durch eine Cyanogruppe substituiertes Kohlenstoffatom,

15 R<sup>a</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe,

R<sup>b</sup> eine Phenyl-, Benzyl- oder 1-Phenylethylgruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> substituiert sein kann, wobei

20 R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Hydroxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-, C<sub>4-6</sub>-Cycloalkoxy-, C<sub>2-5</sub>-Alkenyl- oder C<sub>2-5</sub>-Alkinylgruppe,

25 eine Aryl-, Aryloxy-, Arylmethyl- oder Arylmethoxygruppe,

eine C<sub>3-5</sub>-Alkenyloxy- oder C<sub>3-5</sub>-Alkinyloxygruppe, wobei die Mehrfachbindung vom Sauerstoffatom isoliert ist,

30

- eine C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfenyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfinyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethylsulfenyl-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppe,
- 5        eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe,
- eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte Ethyl- oder Ethoxygruppe,
- 10      eine Cyano- oder Nitrogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppen substituierte Aminogruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,
- A ein Sauerstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe,
- 15      B eine Bindung, eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe,
- C eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe,
- 20      n eine der Zahlen 0 oder 1,
- D eine Amino-, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino-, C<sub>3-5</sub>-Cycloalkylamino- oder Di-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-amino- oder Di-(C<sub>3-5</sub>-Cycloalkyl)-aminogruppe, in der die Alkyl- und Cycloalkylteile gleich oder verschieden sein können,
- 25      eine C<sub>2-4</sub>-Alkylaminogruppe, in der der Alkylteil in β-, γ- oder δ-Stellung zum Stickstoffatom der Aminogruppe durch den Rest R<sup>3</sup> substituiert ist, wobei
- R<sup>3</sup> eine Hydroxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonyl-, Amino-, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-aminogruppe,
- 30      eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 4- bis 7gliedrige Alkyleniminogruppe oder

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 6- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in der jeweils eine Methylengruppe in Position 4 durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-iminogruppe ersetzt ist, darstellt,

5

eine N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-N-(C<sub>2-4</sub>-alkyl)-aminogruppe, in der die Alkylteile in β-, γ- oder δ-Stellung zum Stickstoffatom der Aminogruppe gegebenenfalls durch den Rest R<sup>3</sup> substituiert sein können, wobei R<sup>3</sup> wie vorstehend erwähnt definiert ist,

10 eine Di-(C<sub>2-4</sub>-Alkyl)-aminogruppe, in der beide C<sub>2-4</sub>-Alkylteile jeweils in β-, γ- oder δ-Stellung zum Stickstoffatom der Aminogruppe durch den Rest R<sup>3</sup> substituiert sind, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R<sup>3</sup> wie vorstehend erwähnt definiert ist,

15 eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylamino- oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkylaminogruppe, in denen jeweils das Stickstoffatom durch eine weitere C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe substituiert sein kann,

20 eine Amino- oder C<sub>1-4</sub>-Alkylaminogruppe, in denen jeweils das Stickstoffatom durch eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppen substituierte Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl-, Tetrahydropyran-4-yl-, Tetrahydrofurylmethyl-, 1-(Tetrahydrofuran-3-yl)-piperidin-4-yl-, 1-(Tetrahydropyran-3-yl)-piperidin-4-yl-, 1-(Tetrahydropyran-4-yl)-piperidin-4-yl-, 3-Pyrrolidinyl-, 3-Piperidinyl-, 4-Piperidinyl-, 3-Hexahydro-azepinyl- oder 4-Hexahydro-azepinylgruppe substituiert ist,

25 eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituierte 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, die entweder an einem Ringkohlenstoffatom oder an einer der Alkylgruppen durch die Gruppe R<sup>3</sup> substituiert sein kann, wobei R<sup>3</sup> wie vorstehend erwähnt definiert ist,

30 eine durch eine Tetrahydrofuryl-, Tetrahydropyranyl- oder Tetrahydrofurylmethylgruppe substituierte Piperidinogruppe,

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituierte 6- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in der jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein

Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest R<sup>4</sup> substituierte Iminogruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, wobei

- R<sup>4</sup> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, 2-Methoxy-ethyl-, 3-Methoxy-propyl-,  
5 C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-4</sub>-alkyl-, Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydro-  
pyran-3-yl-, Tetrahydropyran-4-yl-, Tetrahydrofuranyl-methyl-, Formyl-,  
C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino-  
carbonyl- oder Di-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-aminocarbonylgruppe darstellt,
- 10 eine Morpholino- oder 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, die durch eine Methyl-, Ethyl-  
oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-methylgruppe substituiert sein kann,  
eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 Methylgruppen substituierte Imidazolylgruppe,  
15 eine C<sub>5-7</sub>-Cycloalkylgruppe, in der eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder  
Schwefelatom, durch eine durch den Rest R<sup>4</sup> substituierte Iminogruppe, durch eine  
Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, wobei R<sup>4</sup> wie vorstehend erwähnt definiert  
ist,  
20 eine Hydroxy- oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxygruppe, oder auch  
ein Wasserstoffatom, wenn n die Zahl 0 ist, und  
R<sup>c</sup> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-C<sub>1-4</sub>-alkoxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, C<sub>4-7</sub>-Cycloalkoxy-  
25 oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxygruppe, in denen der Cycloalkylteil jeweils durch eine  
C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Hydroxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, Amino-, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-,  
Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino-, N-(C<sub>1-2</sub>-Alkyl)-piperazino-,  
Hydroxy-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, Amino-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino-  
C<sub>1-2</sub>-alkyl-, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, Pyrrolidino-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, Piperidino-  
30 C<sub>1-2</sub>-alkyl-, Morpholino-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, Piperazino-C<sub>1-2</sub>-alkyl- oder  
N-(C<sub>1-2</sub>-Alkyl)-piperazino-C<sub>1-2</sub>-alkylgruppe substituiert sein kann, wobei die  
vorstehend erwähnten monosubstituierten Cycloalkylteile zusätzlich durch eine  
C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituiert sein können, oder

- eine 3-Pyrrolidinyloxy-, 2-Pyrrolidinyl-C<sub>1-4</sub>-alkyloxy-, 3-Pyrrolidinyl-C<sub>1-4</sub>-alkyloxy-, 3-Piperidinyloxy-, 4-Piperidinyloxy-, 2-Piperidinyl-C<sub>1-4</sub>-alkyloxy-, 3-Piperidinyl-C<sub>1-4</sub>-alkyloxy-, 4-Piperidinyl-C<sub>1-4</sub>-alkyloxy-, 3-Hexahydro-azepinyloxy-, 4-Hexahydro-azepinyloxy-, 2-Hexahydro-azepinyl-C<sub>1-4</sub>-alkyloxy-, 3-Hexahydro-azepinyl-C<sub>1-4</sub>-alkyloxy- oder 4-Hexahydro-azepinyl-C<sub>1-4</sub>-alkyloxygruppe, in denen jeweils das Ringstickstoffatom durch den Rest R<sup>4</sup> substituiert ist, wobei R<sup>4</sup> wie vorstehend erwähnt definiert ist,
- 5  
10 eine in 4-Stellung durch eine R<sup>6</sup>-C<sub>1-4</sub>-alkyl-, R<sup>6</sup>-CO-, R<sup>6</sup>-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO-, (R<sup>5</sup>NR<sup>7</sup>)-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO-, R<sup>7</sup>O-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO-, R<sup>7</sup>S-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO-, R<sup>7</sup>SO-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO- oder R<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO-Gruppe substituierte Piperazino- oder Homopiperazinogruppe, in denen
- 15 R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe bedeutet,
- 10 R<sup>6</sup> eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituierte 2-Oxo-tetrahydrofuranyl-, 2-Oxo-tetrahydropyranly-, 2-Oxo-1,4-dioxanyl- oder 2-Oxo-4-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-morpholinylgruppe und
- 20 R<sup>7</sup> eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituierte 2-Oxo-tetrahydrofuran-3-yl-, 2-Oxo-tetrahydrofuran-4-yl-, 2-Oxo-tetrahydropyran-3-yl-, 2-Oxo-tetrahydropyran-4-yl- oder 2-Oxo-tetrahydropyran-5-yl-Gruppe bedeuten,
- 25 eine Morpholino-C<sub>1-4</sub>-alkoxy- oder 2-Oxo-morpholin-4-yl-C<sub>1-6</sub>-alkoxygruppe, die durch 1 oder 2 Methyl- oder Ethylgruppen substituiert sein kann, oder
- 30 eine Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy, Tetrahydrofurylmethoxy- oder Tetrahydropyramethoxygruppe bedeuten, wobei unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Arylteilen eine Phenylgruppe zu verstehen ist, die jeweils durch R<sup>8</sup> monosubstituiert, durch R<sup>9</sup> mono-, di- oder trisubstituiert oder durch R<sup>8</sup> monosubstituiert und zusätzlich durch R<sup>9</sup>

mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, worin

5           R<sup>8</sup> eine Cyano-, Carboxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfenyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfinyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyl-, Hydroxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethoxy-, Nitro-, Amino-, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-, C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbonylamino-, N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-C<sub>1-4</sub>-alkylcarbonylamino-, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonylamino-, N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-C<sub>1-4</sub>-alkylsulfonylamino-, Aminosulfonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylaminosulfonyl- oder Di-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-aminosulfonylgruppe oder eine Carbonylgruppe, die durch eine 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe substituiert ist, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-imino-Gruppe ersetzt sein kann, und

15

R<sup>9</sup> ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl- oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxygruppe darstellen,

der Verbindungen

20

- (1) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-dimethylamino-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin,
- (2) 4-[(R)-(1-Phenylethyl)amino]-6-(4-hydroxyphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
- (3) 4-{[3-Chlor-4-(3-fluor-4-benzyloxy)-phenyl]amino}-6-(5-{[(2-methansulfonyl-ethyl)amino]methyl}-furan-2-yl)chinazolin oder

25

30           der Antikörper Cetuximab C225, Trastuzumab, ABX-EGF, Mab ICR-62 oder EGFR-antisense,

deren Tautomere, deren Stereoisomere oder deren Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung oder Behandlung von mit Entzündungen einhergehenden Erkrankungen der Atemwege oder der Lunge.

2. Verwendung der Chinazoline der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in denen

5 X ein Stickstoffatom oder ein durch eine Cyanogruppe substituiertes Kohlenstoffatom,

R<sup>a</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe,

10 R<sup>b</sup> eine Phenyl-, Benzyl- oder 1-Phenylethylgruppe, in denen der Phenilkern jeweils durch die Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> substituiert sein kann, wobei

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

15

eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Hydroxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-, C<sub>4-6</sub>-Cycloalkoxy-, C<sub>2-5</sub>-Alkenyl- oder C<sub>2-5</sub>-Alkinylgruppe,

eine Methyl-, Trifluormethyl- oder Methoxygruppe darstellen,

20

A ein Sauerstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe,

B eine Bindung oder eine Carbonylgruppe,

25

C eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe,

n eine der Zahlen 0 oder 1,

30 D eine Di-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-aminogruppe, in der die Alkylteile gleich oder verschieden sein können,

eine N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-N-(C<sub>2-4</sub>-alkyl)-aminogruppe, in der die Alkylteile in β-, γ- oder δ-Stellung zum Stickstoffatom der Aminogruppe gegebenenfalls durch den Rest R<sup>3</sup> substituiert sein können, wobei

- 5        R<sup>3</sup> eine Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonyl-, Amino-, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-aminogruppe,
- eine Pyrrolidino-, Piperidino- oder Morphinogruppe darstellt,
- 10      eine Di-(C<sub>2-4</sub>-Alkyl)-aminogruppe, in der beide C<sub>2-4</sub>-Alkylteile jeweils in β-, γ- oder δ-Stellung zum Stickstoffatom der Aminogruppe durch den Rest R<sup>3</sup> substituiert sind, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R<sup>3</sup> wie vorstehend erwähnt definiert ist,
- 15      eine C<sub>3-5</sub>-Cycloalkylamino- oder C<sub>3-5</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkylaminogruppe, in denen jeweils das Stickstoffatom durch eine weitere C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe substituiert ist,
- eine C<sub>1-4</sub>-Alkylaminogruppe, in der das Stickstoffatom durch eine Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl-, Tetrahydropyran-4-yl-, Tetrahydrofuranyl methyl-,  
20      1-(Tetrahydrofuran-3-yl)-piperidin-4-yl-, 1-(Tetrahydropyran-3-yl)-piperidin-4-yl- oder 1-(Tetrahydropyran-4-yl)-piperidin-4-ylgruppe substituiert ist,
- eine gegebenenfalls durch 1 bis 2 Methylgruppen substituierte 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, die entweder an einem Ringkohlenstoffatom oder an einer der  
25      Methylgruppen durch die Gruppe R<sup>3</sup> substituiert sein kann, wobei R<sup>3</sup> wie vorstehend erwähnt definiert ist,
- eine durch eine Tetrahydrofuranyl-, Tetrahydropyranyl- oder Tetrahydrofuranyl-methylgruppe substituierte Piperidinogruppe,
- 30      eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylgruppen substituierte Piperidinogruppe, in der die Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest R<sup>4</sup> substituierte Iminogruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, wobei

- R<sup>4</sup> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, 2-Methoxy-ethyl-, 3-Methoxy-propyl-, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydro-pyran-3-yl-, Tetrahydropyran-4-yl-, Tetrahydrofurylmethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminocarbonylgruppe darstellt,
- 5  
eine Morpholino- oder 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, die durch eine Methyl-, Ethyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxymethylgruppe substituiert sein kann,
- 10  
eine C<sub>5-6</sub>-Cycloalkylgruppe, in der eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest R<sup>4</sup> substituierte Iminogruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, wobei R<sup>4</sup> wie vorstehend erwähnt definiert ist,
- 15  
eine Hydroxy- oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxygruppe, oder auch  
ein Wasserstoffatom, wenn n die Zahl 0 ist, und
- 20  
R<sup>c</sup> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-C<sub>1-4</sub>-alkoxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, C<sub>4-7</sub>-Cycloalkoxy- oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-4</sub>-alkoxygruppe, in denen der Cycloalkylteil jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe substituiert sein kann,
- 25  
eine 3-Pyrrolidinyloxy-, 2-Pyrrolidinyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, 3-Pyrrolidinyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, 3-Piperidinyloxy-, 4-Piperidinyloxy-, 2-Piperidinyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, 3-Piperidinyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy- oder 4-Piperidinyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxygruppe, in denen jeweils das Ringstickstoffatom durch den Rest R<sup>4</sup> substituiert ist, wobei R<sup>4</sup> wie vorstehend erwähnt definiert ist,
- 30  
eine in 4-Stellung durch eine R<sup>6</sup>-C<sub>1-4</sub>-alkyl-, R<sup>6</sup>-CO- oder R<sup>6</sup>-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO-Gruppe substituierte Piperazino- oder Homopiperazinogruppe, in denen

$R^6$  eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituierte 2-Oxo-tetrahydrofuranyl-, 2-Oxo-tetrahydropyranyl-, 2-Oxo-1,4-dioxanyl- oder 2-Oxo-4-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-morpholinylgruppe bedeutet,

5 eine Morpholino-C<sub>1-4</sub>-alkoxy- oder 2-Oxo-morpholin-4-yl-C<sub>1-6</sub>-alkoxygruppe, die durch 1 oder 2 Methyl- oder Ethylgruppen substituiert sein kann, oder

eine Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy, Tetrahydrofurylmethoxy- oder Tetrahydropyrylmethoxygruppe bedeutet, oder

10

der Verbindungen

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-dimethylamino-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin,

15

(2) 4-[(R)-(1-Phenylethyl)amino]-6-(4-hydroxyphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,

(3) 4-{{[3-Chlor-4-(3-fluor-4-benzyloxy)-phenyl]amino}-6-(5-{{[(2-methansulfonyl-ethyl)amino]methyl}-furan-2-yl)chinazolin oder

20

der Antikörper Cetuximab C225, Trastuzumab, ABX-EGF, Mab ICR-62 oder EGFR-antisense,

deren Tautomere, deren Stereoisomere oder deren Salze.

25

3. Verwendung der Chinazoline der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in denen

X ein Stickstoffatom oder ein durch eine Cyanogruppe substituiertes Kohlenstoffatom,

$R^a$  ein Wasserstoffatom,

R<sup>b</sup> eine Phenyl- oder 1-Phenylethylgruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> substituiert ist, wobei

5 R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, C<sub>2-5</sub>-Alkenyl- oder C<sub>2-5</sub>-Alkinylgruppe darstellen,

A ein Sauerstoffatom oder eine Iminogruppe,

10

B eine Bindung oder eine Carbonylgruppe,

C eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe,

15 n eine der Zahlen 0 oder 1,

D eine Di-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-aminogruppe, in der die Alkylteile gleich oder verschieden sein können,

20 eine Methylamino- oder Ethylaminogruppe, in denen jeweils das Stickstoffatom durch eine 2-Methoxyethyl-, Tetrahydrofuran-3-yl, Tetrahydropyran-4-yl, Tetrahydrofuran-2-ylmethyl, Cyclopropyl- oder Cyclopropylmethylgruppe substituiert ist,

25 eine N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-N-(C<sub>2-4</sub>-alkyl)-aminogruppe, in der die Alkylteile in β-, γ- oder δ-Stellung zum Stickstoffatom der Aminogruppe gegebenenfalls durch den Rest R<sup>3</sup> substituiert sein können, wobei

R<sup>3</sup> eine C<sub>1-3</sub>-Alkoxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonylgruppe,

30 eine Bis-(2-methoxyethyl)-aminogruppe,

eine gegebenenfalls durch eine Methyl- oder Methoxymethylgruppe substituierte Morpholino- oder 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe,

eine Hydroxy- oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxygruppe, oder auch

ein Wasserstoffatom, wenn n die Zahl 0 ist, und

- 5 R<sup>c</sup> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-C<sub>1-4</sub>-alkoxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, C<sub>4-7</sub>-Cycloalkoxy- oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-4</sub>-alkoxygruppe, in denen der Cycloalkylteil jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe substituiert sein kann,
  - 10 eine 3-Pyrrolidinyloxy-, 2-Pyrrolidinyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, 3-Pyrrolidinyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, 3-Piperidinyloxy-, 4-Piperidinyloxy-, 2-Piperidinyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, 3-Piperidinyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy- oder 4-Piperidinyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxygruppe, in denen jeweils das Ringstickstoffatom durch den Rest R<sup>4</sup> substituiert ist, wobei R<sup>4</sup> wie vorstehend erwähnt definiert ist,
  - 15 eine in 4-Stellung durch eine R<sup>6</sup>-C<sub>1-4</sub>-alkyl-, R<sup>6</sup>-CO- oder R<sup>6</sup>-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO-Gruppe substituierte Piperazino- oder Homopiperazinogruppe, in denen R<sup>6</sup> eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituierte 2-Oxo-tetrahydrofuranyl-, 2-Oxo-tetrahydropyranyl-, 2-Oxo-1,4-dioxanyl- oder 2-Oxo-4-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-morpholinylgruppe bedeutet,
  - 20 eine Morpholino-C<sub>1-4</sub>-alkoxy- oder 2-Oxo-morpholin-4-yl-C<sub>1-6</sub>-alkoxygruppe, die durch 1 oder 2 Methyl- oder Ethylgruppen substituiert sein kann, oder
  - 25 eine Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy, Tetrahydrofurylmethoxy- oder Tetrahydropyrylmethoxygruppe bedeutet, oder
- der Verbindungen
- 30 (1) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-dimethylamino-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin,
  - (2) 4-[(R)-(1-Phenylethyl)amino]-6-(4-hydroxyphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,

(3) 4-{[3-Chlor-4-(3-fluor-4-benzyloxy)-phenyl]amino}-6-{[(2-methansulfonyl-ethyl)amino]methyl}-furan-2-yl)chinazolin oder

5 der Antikörper Cetuximab C225, Trastuzumab, ABX-EGF, Mab ICR-62 oder EGFR-antisense,

deren Tautomere, deren Stereoisomere oder deren Salze.

4. Verwendung der Chinazoline der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der  
10 Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Chinazoline ausgewählt sind  
aus der Gruppe bestehend aus

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-(2-{4-[(S)-(2-oxo-tetrahydrofuran-5-yl)-  
15 carbonyl]-piperazin-1-yl}-ethoxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-  
ethoxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,

(3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-  
20 butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,

(4) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-  
butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,

25 (5) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-  
butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

(6) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]-  
30 amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(7) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]-  
amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

- (8) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (9) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-{N-[2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]-N-[(ethoxycarbonyl)methyl]amino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (10) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{{4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (11) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{{4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- (12) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{{4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (13) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{{4-[bis-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- (14) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{{4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin,
- (15) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{{4-((R)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (16) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,
- (17) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (18) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

- (19) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{{4-((S)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- 5 (20) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{{4-(N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (21) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{{4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-ethyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 10 (22) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{{4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 15 (23) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{{4-[N-(tetrahydropyran-4-yl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (24) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-((R)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin,
- 20 (25) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin,
- (26) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- 25 (27) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N-cyclopropyl-N-methyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- (28) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
- 30 (29) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,

(30) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin,

(31) 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6,7-bis-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,

5

(32) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-[(vinyl-carbonyl)amino]-chinazolin,

(33) 4-{[3-Chlor-4-(3-fluor-benzyloxy)-phenyl]amino}-6-(5-[(2-methansulfonyl-10  
ethyl)amino]methyl}-furan-2-yl)chinazolin,

den Verbindungen

(34) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(4-dimethylamino-cyclohexyl)amino]-15  
pyrimido[5,4-d]pyrimidin

(35) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-(4-hydroxy-phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,

(36) 3-Cyano-4-[(3-chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-  
buten-1-yl}amino}-7-ethoxy-chinolin und den Antikörpern  
20

(37) Cetuximab,

(38) Trastuzumab,

25

(39) ABX-EGF,

(40) Mab ICR-62,

30

(41) EGFR-antisense

sowie deren Salze.

5. Verwendung der Chinazoline der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Chinazoline ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus

- 5 (1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-(2-{(S)-(2-oxo-tetrahydrofuran-5-yl)-carbonyl}-piperazin-1-yl}-ethoxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- 10 (2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- (3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- 15 (4) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- (5) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin
- 20 (6) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (7) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 25 (8) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (9) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-{N-[2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]-N-[(ethoxycarbonyl)methyl]amino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 30 (10) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(11) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

5 (12) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((*R*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(13) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-[bis-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

10

(14) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((*R*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(*S*)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin,

15

(15) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((*R*)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(16) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((*S*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

20

(17) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(18) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

25

(19) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((*S*)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

30

(20) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-(N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(21) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-ethyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

- (22) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (23) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-[N-(tetrahydropyran-4-yl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,  
5
- (24) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-((*R*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin,
- 10 (25) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin,
- (26) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin,  
15
- (27) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N-cyclopropyl-N-methyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- (28) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(*R*)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,  
20
- (29) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(*S*)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
- 25 (30) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin und der Verbindung
- (30) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(4-dimethylamino-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin  
30  
sowie deren Salze.

6. Verwendung der Chinazoline der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Chinazoline ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus

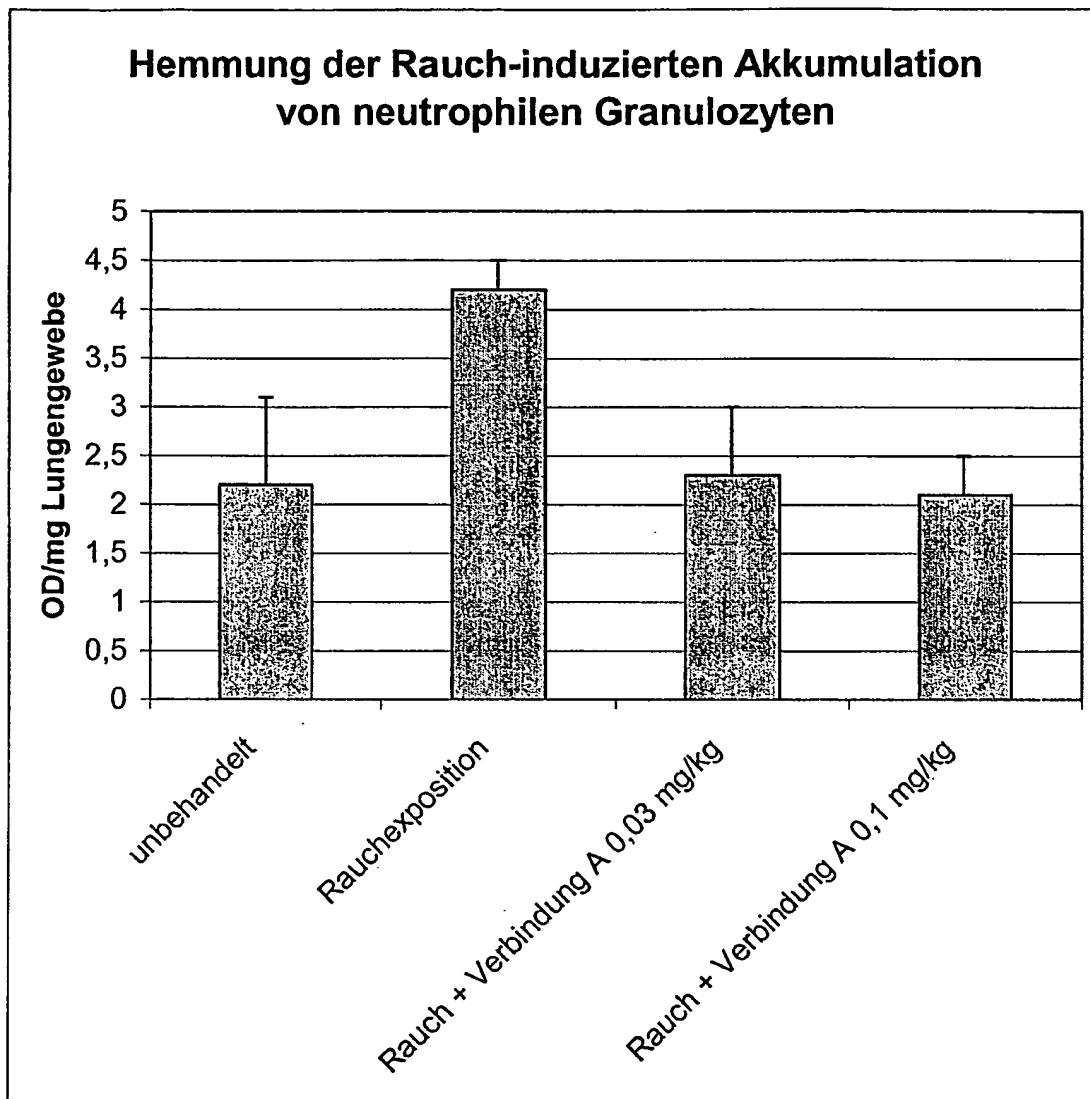
- 5    (1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-  
butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- 10   (2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-  
butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- 15   (3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-(2-{4-[(S)-(2-oxo-tetrahydrofuran-5-yl)-  
carbonyl]-piperazin-1-yl}-ethoxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- 20   (4) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-  
ethoxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- 25   (5) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-{N-[2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]-N-  
[(ethoxycarbonyl)methyl]amino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropyl-  
methoxy-chinazolin,
- 30   (6) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{{4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-  
7-cyclopropylmethoxy-chinazolin und
- 35   (7) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-  
chinazolin

sowie deren Salze.

7. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass es  
30 sich um eine Behandlung der oberen und unteren Atmungsorgane oder des Darms  
handelt.

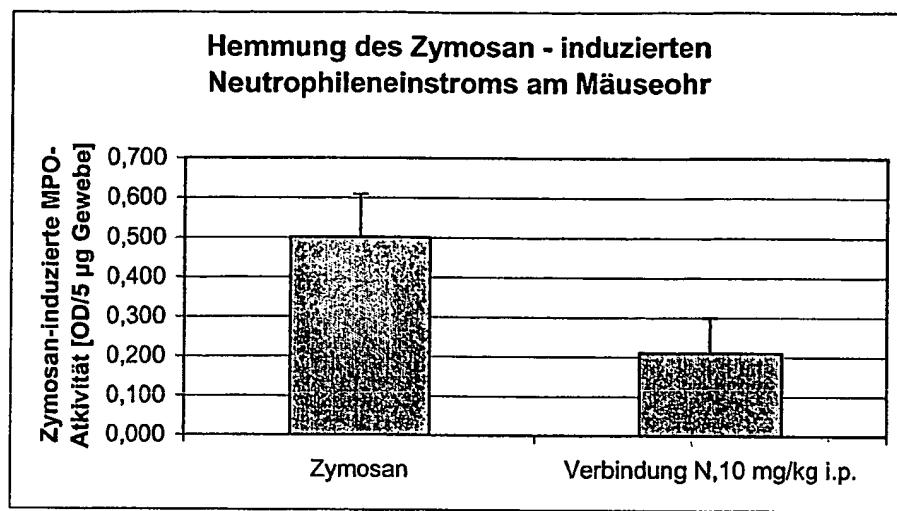
8. Verwendung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den Erkrankungen um COPD, chronische Sinusitis, Asthma, zystische Fibrose, M. Crohn, Colitis ulcerosa oder Polyposis des Darms handelt.
- 5    9. Verwendung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den Erkrankungen um COPD, Asthma oder zystische Fibrose handelt.

Figur 1:



OD = optical density

Figur 2:



OD = optical density

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

**BLACK BORDERS**

**IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

**FADED TEXT OR DRAWING**

**BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

**SKEWED/SLANTED IMAGES**

**COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

**GRAY SCALE DOCUMENTS**

**LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

**REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

**OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**